

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 733 149

②① N° d'enregistrement national :

95 04896

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 7/48

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.04.95.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME
— FR.

⑦② Inventeur(s) : GREFF DANIEL.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 25.10.96 Bulletin 96/43.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire :

⑤④ NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES AMINCISSANTES.

⑤⑦ Ce brevet décrit de nouvelles compositions cosméti-
ques caractérisées par l'association de l'AMP cyclique, de
la caféine, et d'enzymes lipolytiques et leur utilisation pour
les traitements cutanés amincissants.

FR 2 733 149 - A1



La surcharge pondérale est un problème esthétique autant que médical. Alors que maigrir sainement et durablement demande des mesures draconiennes, des régimes stricts, et souvent une surveillance médicale, l'amélioration de la silhouette, de l'état lipidique sous-cutané, de l'aspect
5 cellulitique, peut être obtenue par des traitements cosmétiques, par le massage et l'utilisation topique de compositions élaborées à cette fin.

De nombreuses compositions ont été conçues, brevetées et utilisées dans ce but. La caféine et ses dérivés, la carnitine et ses sels, les héparinoïdes, sont parmi les substances les plus couramment utilisées.

10 Les chemins métaboliques de la lipogénèse et de la lipolyse dans les cellules, en particulier dans les adipocytes, sont très complexes, impliquant un grand nombre d'étapes, d'enzymes, de régulateurs et d'inhibiteurs. Néanmoins, quelques principes sont bien connus, et l'on peut espérer intervenir au niveau de certains points clés pour soit inhiber la lipogénèse,
15 soit favoriser la lipolyse.

L'objet du présent brevet est la découverte qu'une combinaison d'ingrédients connus augmente l'efficacité lipolytique de façon notable.

L'effet de la caféine en tant qu'inhibiteur de la phosphodiesterase est connu: il assure une plus grande stabilité de l'adénosine monophosphate cyclique,
20 activateur nécessaire pour la phosphorylation de la triglycéride lipase.

La composition, objet du présent brevet, renferme de l'AMP cyclique pour renforcer la quantité présente dans les cellules, ainsi que des enzymes lipolytiques (lipases) pour initier la lipolyse *in situ*. Un des aspects importants de l'invention est la combinaison équilibrée des trois agents:

- 5 caféine/AMPc/lipase dans un excipient constitué essentiellement (80-99%) d'un gel de glycerylpoly-méthacrylate (par exemple celui choisi dans la gamme de produits appelés LUBRAJEL^R commercialisés par la société United Guardian) qui assure une stabilité accrue à l'enzyme et à l'AMP cyclique. Il a été observé que cette forme galénique permet de maintenir
- 10 l'activité enzymatique à un niveau élevé sur une période prolongée, alors que les solutions habituelles d'enzymes lipolytiques perdent rapidement leur pouvoir.

L'AMP cyclique peut provenir de sources différentes : obtenu par synthèse chimique, par extraction ou par fermentation. Il peut être utilisé dans les

15 compositions objet du présent brevet soit sous forme pure, soit en tant que composant actif titré d'un milieu de culture de microorganisme ou d'un extrait tissulaire.

L'utilisation de l'AMP cyclique en cosmétique est déjà décrite, mais jamais en association avec les principes amincissants cités. Sans ce mélange

20 spécifique, l'AMP cyclique a trop de possibilités d'intervention métabolique pour avoir une activité amincissante.

Les lipases peuvent être obtenues par extraction de tissus d'animaux, de plantes ou par voie biotechnologique (fermentation de microorganismes lipolytiques tels que *Candida lipolytica*, *Bacillus subtilis*, *Rhizopus orizae*, *Penicillium cyclopium* et autres).

- 5 Les effets de la synergie entre l'AMP cyclique, la caféine et les lipases peuvent être démontrés *in vitro* et *in vivo*.

A titre d'exemple, les mélanges suivants ont été testés sur des adipocytes en culture:

	A	B	C	D
AMP cyclique	0.1	-	0.1	-
Caféine (benzoate)	2.0	-	2.0	2.0
Filtrat bactérien contenant 1000 ppm de lipase	10	10	-	-
Excipient	qsp	qsp	qsp	qsp
	100	100	100	100

Le test est basé sur la libération du glycérol lors de la lipolyse. On incube des adipocytes dans un milieu de survie, tamponné pendant un temps déterminé (90 minutes) en absence ou en présence de différentes concentrations du mélange à tester. La quantité de glycérol relarguée

- 20 dans le milieu est mesurée par un dosage enzymatique.

Les résultats sont les suivants :

Si l'on prend le taux de glycerol libéré en absence d'ajout de produit comme base = 100, on obtient :

	mélange A	:	250
5	mélange B	:	170
	mélange C	:	110
	mélange D	:	105

Il est clair que ni la caféine seule, ni l'AMP cyclique seul ne stimulent la lipolyse, alors que la lipase possède une activité notable. Le mélange qui est l'objet du présent brevet est pourtant beaucoup plus actif.

In vivo, l'effet amincissant peut être démontré par la mesure de l'épaisseur de la couche adipeuse (sur les cuisses ou la hanche) avant et après l'utilisation prolongée d'un produit cosmétique adéquat.

Nous avons testé un gel amincissant (gel ACTIF) contenant 5% du mélange A, décrit ci-dessus, contre un gel placebo sans actif. 20 personnes de sexe féminin, âgées de 32 à 59 ans, ont participé à l'étude. A l'aide d'un appareil à ultrason (échographe) on mesure l'épaisseur de la couche adipeuse au niveau de la cuisse. Les personnes ont utilisé les gels ACTIF et placebo (l'un à droite, l'autre à gauche, en aveugle) pendant 4 semaines en massage de 5 minutes quotidien.



On observe une diminution de la couche adipeuse de 8.1% ($p < 0.05$) dans le cas d'utilisation du gel amincissant ACTIF, et seulement de 1.9% pour le placebo (effet du massage). Cette différence dépasse largement les valeurs obtenues habituellement.

- 5 Les compositions amincissantes (prémélange) qui font l'objet du brevet contiennent donc au moins l'AMP cyclique, la lipase et la caféine. Préférentiellement, ce mélange est incorporé dans un gel de glycerylpoly-méthacrylate .

- Les proportions respectives des composants dans le mélange (=100%)
 10 peuvent varier considérablement : pour l'AMP cyclique entre 0.001 et 1%, préférentiellement entre 0.01 et 0.5%, pour la caféine entre 0.01 et 10%, préférentiellement entre 0.1 et 2%, pour la lipase entre 0.001% et 5% en poids, préférentiellement entre 0.01 et 1%, le reste étant majoritairement constitué par le gel cité.

- 15 Ces mélanges d'ingrédients actifs amincissants décrits (caféine + AMPc + lipase) peuvent être utilisés pour la fabrication de produits cosmétiques finis sous toute forme galénique adéquate : en solution ; absorbés sur ou dans des vecteurs (macro-, micro-ou nanoparticules ou macro-, micro-ou nanocapsules, microéponges, liposomes), émulsionnés ; les produits
 20 cosmétiques finis peuvent être des gels de toute sorte, des laits, des crèmes, des lotions, des masques.

La concentration du prémélange d'actifs dans le produit cosmétique peut varier entre 0.1 et 100%, préférentiellement entre 1 et 30%.

Cette énumération des formes galéniques n'est pas limitative, l'esprit de l'invention résidant dans l'association de l'AMP cyclique avec la caféine et
5 les lipases dans un mélange stabilisé par le gel de glycerylpolyméthacrylate, destiné au produits cosmétiques amincissants.

REVENDICATIONS

- 1) Nouvelles compositions cosmétiques pour le traitement amincissant caractérisées en ce qu'elles sont constituées d'un mélange d' AMP cyclique, de caféine et de lipases.
- 2) Nouvelles compositions cosmétiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que le mélange est stabilisé dans un excipient, un gel de glycerylpoly-methacrylate.
- 3) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 2, caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.001 et 1% d'AMP cyclique, préférentiellement entre 0.01 et 0.5%.
- 4) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 3, caractérisées en ce que l'AMP cyclique provient de synthèse chimique, d'extraction tissulaire ou de fermentation microbienne.
- 5) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 4, caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.01 et 10 % de caféine, préférentiellement entre 0.1 et 2%.

- 6) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 5, caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.001 et 5% de lipase, préférentiellement entre 0.01 et 1%.
- 5 7) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles sont utilisées sous forme de solution, de dispersion ou d'émulsion ou absorbées sur ou dans des macro-, micro- ou nanoparticules ; ou macro-, micro-ou nanocapsules, sur ou dans des microéponges, des liposomes.
- 10 8) Nouvelles compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles contiennent le mélange à une concentration située entre 0.1 et 100%, préférentiellement entre 1 et 30%.
- 15 9) Nouvelles compositions cosmétiques selon la revendication 8 caractérisées en ce qu'elles sont des gels, des laits, des crèmes, des lotions, des masques.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 513500
FR 9504896

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 694 195 (SEDERMA) * le document en entier * ---	1-9
A	FR-A-2 362 632 (M. MOREAU) * le document en entier * ---	1-9
A	DE-A-20 64 940 (P. AUGUST) * le document en entier * -----	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (1st. CL. 6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
29 Janvier 1996		Sierra Gonzalez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		